Münster 1936 No 185 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über die Wirkung des Ovarialhormons auf den Kohlehydratstoffwechsel.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNSTER (WESTF.)

vorgelegt von

Robert Kuypers
aus Emsdetten.

1935

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Prof. Dr. Jötten.
Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinem lieben Onkel
Bernhard Mensinck
in großer Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0179

Zahlreiche Beobachtungen weisen auf eine stoffwechselsteigernde Wirkung[1]) der Keimdrüsenpräparate hin, an der auch der Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt ist. Im Klimakterium soll oft eine Herabsetzung der Zuckertoleranz eintreten Die Galaktosetoleranz ist immer herabgesetzt bei Verminderung der Ovarialtätigkeit — Praepubertät, Menstruation, Gravidität, Laktation, Menopause und Kastration[2]) —. Nach Mainzer[3]) nimmt das Blutglykogen in der Gravidität bis zum Ende des 9. Monats zu und geht erst unter der Geburt und im Wochenbett wieder zur Norm zurück. Nach Auslösung des Oestrus durch Zufuhr von Ovarialhormon (Theelin) sinkt der erhöhte Glykogengehalt kastrierter weiblicher Ratten wieder zur Norm ab[4]). Am normalen Kaninchen beeinflußt nach Masashi Tsuchiya[5]) Ovarialfollikelhormon den Blutzucker im akuten Versuch nicht wesentlich. Immerhin war eine leichte blutzuckersteigernde Wirkung des Follikelhormons nachweisbar, die durch Adrenalin gesteigert, durch Insulin gehemmt wurde. Nähere Untersuchungen über die Wirkung reiner Follikelhormonpräparate auf den Kohlenhydratstoffwechsel fehlen noch vollkommen. Es wurde deshalb die Wirkung von Perlatan, Progynom und Unden 1. auf die Blutzuckerkurve des weiblichen normalen Kaninchens, 2. auf die hyperglykämische Reaktion nach Glukose-, Laevulose- und Galaktosebelastung und 3. auf die Adrenalinhyperglykämie untersucht.

---

[1]) F. Gleichmann: Biochem. Zeitschr. 191, 293, 1927.

[2]) Rowe, Allan, Winter and Mary M. Guinness: Amer. Journ. Obstetr. 17, 351, 1929.

[3]) H. Mainzer: Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1931.

[4]) Deucl, jr. J., L. Samuels and M. Gulick: Proc. Soc. exp. Biol. a. med. 30, 27, 1932.

[5]) Masashi Tsuchiya: Wirkung verschiedener Sexualhormone auf d. Blutzucker. Sammlg. v. Auszügen aus den Veröffentlg. des Pharmakol. Inst. d. Tokyo medizin Hochschule 1932.

1. Wirkung von Perlatan, Progynon und Unden auf den Blutzucker des nüchternen Kaninchens.

Zu den Versuchen wurden ausschließlich weibliche Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 2—3 kg verwendet, die vorher 18 bis 24 Stunden nicht gefüttert wurden. Die Blutentnahme geschah aus der Ohrvene. Der Blutzucker wurde nach der Methode von Hagedorn und Jensen bestimmt. Die verwendeten Follikelhormonpräparate Perlatan, Progynon und Unden wurden in Einzelmengen von 100—1000 ME. subkutan injiziert.

Im akuten Versuch hatten diese Präparate keinerlei Wirkung auf den Blutzuckerspiegel. Auch nach siebentägiger Vorbehandlung verhielt sich der Blutzuckerspiegel genau so wie am Tage vor Beginn der Follikelhormonbehandlung. Eine blutzuckervermehrende Wirkung von Perlatan, Progynon und Unden konnte im Gegensatz zu Tsuchiya[6]), der allerdings andere Präparate untersuchte, nicht festgestellt werden.

2. Die Wirkung von Perlatan, Progynon und Unden auf den Verlauf der Hyperglykämie nach Dextrosebelastung.

Da akute Veränderungen der Dextrosetoleranz kaum zu erwarten waren, wurden die Versuchstiere je sieben Tage mit dem zu untersuchenden Follikelhormon vorbehandelt. Am 8. Tage wurden dem nüchternen Kaninchen nach vorheriger Blutentnahme 20 ccm 20%ige Dextroselösung (gelöst in Aqua bidestillata) sehr langsam injiziert. Die Kontrolltiere wurden ohne Follikelhormonzufuhr in derselben Weise behandelt.

Die Blutzuckerkurve der Normaltiere zeigte den bekannten allmählichen Abfall der Hyperglykämie. Nach Behandlung mit Follikelhormon nahm die hyperglykämische Kurve in allen Fällen einen veränderten Verlauf, der bei den drei untersuchten Präparaten jedoch nicht einheitlich war. Während nach Vorbehandlung mit 700 ME. Unden die Hyperglykämie nach Dextrosebelastnug zeitlich und quantitativ abgeschwächt war, führten 700 ME. Progynon und 7000 ME. Perlatan zu einer Verzögerung des Abfalls der hyperglykämischen Kurve. Höhere Gaben von Unden (3500 ME.) wirkten wie Progynon und Perlatan.

---

[6]) M. Tsuchiya: l. c.

Tabelle 1.

Wirkung von Perlatan, Progynon und Unden auf die hyperglykaemische Reaktion nach Dextrosebelastung.

Kaninchen Nr.	Gew. in g	Nüchtern-blutzucker in mg %	Subkutane Injektion von	Intravenöse Inj. von 20 ccm 20% Lösg. von	Blutzucker in mg % nach Minuten 30	60	120	180	240
4	2130	97	—	Dextrose	232	196	122	112	94
4	2325	132	7000 ME Perlatan	Dextrose	286	195	149	131	127
9	2290	103	—	Dextrose	288	216	145	125	111
9	2280	102	700 ME Progynon	Dextrose	298	251	154	142	108
1	1960	95	—	Dextrose	241	175	139	114	92
1	2055	97	700 ME Unden	Dextrose	209	121	100	101	84
30	2330	105	—	Dextrose	265	191	119	110	102
30	2380	112	3500 ME Unden	Dextrose	295	256	161	135	115

3. Wirkung von Perlatan, Progynon und Unden auf den Verlauf der Hyperglykämie nach Lävulosebelastung.

Die Versuche mit Lävulosebelastung wurden in ähnlicher Weise durchgeführt wie die Belastungsversuche mit Dextrose. Nach siebentägiger Vorbehandlung mit Follikelhormon wurde den nüchternen Versuchstieren am 8. Tage nach vorheriger Blutentnahme 20 ccm 20%ige Lävuloselösung langsam injiziert. Die Lävulose wurde in doppelt destilliertem Wasser gelöst verabreicht. Im Kontrollversuch wurde der Ablauf der hyperglykämischen Lävulosekurve ohne Follikelhormonbehandlung unter den gleichen äußeren Bedingungen geprüft. Um individuelle Schwankungen möglichst auszuschalten, wurden bei allen Belastungsversuchen mit Dextrose, Lävulose und Galaktose Kontroll- und Hormonversuch am gleichen Tier durchgeführt. Zwischen den einzelnen Versuchen lag immer eine längere Pause. Der Kontrollversuch wurde jeweils vor dem Hormonversuch vorgenommen.

Die Lävulosekurve wurde durch alle drei Follikelhormonpräparate in allerdings verschiedener Weise beeinflußt. Die Vorbehandlung mit insgesamt 700 ME. Unden führte zu einer zeitlichen und quantitativen Hemmung der Lävulosehyperglykämie. Höhere Dosen (3500 ME.) verzögerten den Abfall der Hyperglykämie. Im Progynonversuch wurde durch 700 ME. der maximale Blutzuckeranstieg gegenüber dem Kontrollversuch nur unwesentlich überschritten. Der Abfall der hyperglykämischen Kurve war aber unter Progynonwirkung etwas weniger steil. Der Normalbereich des Blutzuckerspiegels wurde im Progynon- und Kontrollversuch zu gleicher Zeit erreicht. Demgegenüber kam es unter der Wirkung der allerdings wesentlich höheren Gabe von 7000 ME. Perlatan zu einer zeitlichen und quantitativen Verstärkung der Lävulosehyperglykämie.

Die Wirkung der drei Follikelhormonpräparate auf die hyperglykämische Kurve nach Lävulosebelastung deckt sich nahezu vollkommen mit den Ergebnissen der Dextroseversuche.

Tabelle 2.

Wirkung von Perlatan, Progynon und Unden auf die hyperglykaemische Reaktion nach Lävulosebelastung.

Kaninchen Nr.	Gew. in g	Nüchtern-blutzucker in mg %	Subkutane Injektion von	Intravenöse Inj. von 20 ccm 20% Lösg. von	Blutzucker in mg % nach Minuten 30	60	120	180	240
5	3340	102	—	Laevulose	187	141	124	116	9
5	3360	123	7000 ME Perlatan	Laevulose	220	177	160	144	14
29	2400	105	—	Laevulose	230	185	154	120	10
29	2480	109	7000 ME Perlatan	Laevulose	260	198	167	135	12
10	2485	105	—	Laevulose	247	172	127	123	12
10	2340	125	700 ME Progynon	Laevulose	255	235	143	136	12
2	2180	127	—	Laevulose	272	215	170	145	10
2	2240	86	700 ME Unden	Laevulose	189	140	113	94	8
28	2380	108	—	Laevulose	220	182	144	125	11
28	2420	103	3500 ME Unden	Laevulose	245	192	157	133	11

4. Wirkung von Perlatan und Unden auf den Verlauf der Hyperglykämie nach Galaktosebelastung.

Auch die Versuche mit Galaktosebelastung waren in gleicher Weise angeordnet wie die Dextrosebelastungsversuche. 20 ccm einer 20%igen Galaktoselösung (in aqua bidestillata gelöst) wurden langsam intravenös injiziert. Zur Untersuchung kamen Perlatan und Unden. Die Wirkung der beiden Präparate war im wesentlichen gleichartig. Unden veränderte nach siebentägiger Vorbehandlung mit im ganzen 7000 ME. den Verlauf der Galaktosehyperglykämie überhaupt nicht. Auch 7000 ME. Perlatan hatten nur eine geringe Wirkung. Der maximale Blutzuckeranstieg war im Kontroll- und Hormonversuch derselbe. Der Blutzuckerabfall geschah nur etwas langsamer als im Kontrollversuch. Der zeitliche Ablauf der hyperglykämischen Kurve war sonst der gleiche. Danach wird die Galaktosehyperglykämie durch Follikelhormon praktisch nicht verändert.

Tabelle 3.

Wirkung von Perlatan und Unden auf die hyperglykaemische Reaktion nach Galaktosebelastung.

Kaninchen Nr.	Gew. in g	Nüchtern-blutzucker in mg %	Subkutane Injektion von	Intravenöse Inj. von 20 ccm 20% Lösg. von	Blutzucker in mg % nach Minuten 30	60	120	180	240
6	2180	120	—	Galaktose	385	248	208	161	104
6	2170	99	7000 ME Perlatan	Galaktose	385	282	219	161	105
3	2150	134	—	Galaktose	385	236	181	132	118
3	2240	111	700 ME Unden	Galaktose	385	230	180	126	122

5. Wirkung von Perlatan und Progynon auf die Adrenalinhyperglykämie.

Der Einfluß des Follikelhormons — Perlatan und Progynon — auf die Adrenalinhyperglykämie wurde in ähnlicher Anordnung untersucht wie in den Zuckerbelastungsversuchen. Am gleichen Tier wurde im Kontroll- und Hormonversuch die Reaktion auf Suprarenin verfolgt. Das Suprarenin wurde in einer Menge von 0,4 mg pro kg Körpergewicht subkutan injiziert.

Die Wirkung von Perlatan und Progynon auf die Suprareninhyperglykämie war dieselbe. Die hyperglykämische Reaktion wurde regelmäßig abgeschwächt. Wahrscheinlich beruht dieses Verhalten auf einer Abnahme der Leberglykogenbestände durch die Follikelhormonbehandlung. Die von D e u e l[7]) gefundene Abnahme des Leberglykogengehaltes kastrierter Ratten nach Zufuhr von Ovarialfollikelhormon (Theelin) spricht in diesem Sinne.

Tabelle 4.

Wirkung von Perlatan und Progynon auf die Adrenalinhyperglykaemie.

Kaninchen Nr.	Gew. in g	Nüchtern-blutzucker in mg %	Subkutane Injektion von	Subkutane Inj. von 0,4 mg/kg	Blutzucker in mg % nach Minute 30	60	120	180	240	300	36
8	2640	132	—	Suprarenin	231	287	299	297	204	139	11
8	2710	109	7000 ME Perlatan	Suprarenin	172	241	251	233	146	132	10
7	2460	119	—	Suprarenin	268	305	299	282	190	134	12
7	2520	99	700 ME Progynon	Suprarenin	191	269	263	233	159	135	10

6. Besprechung der Ergebnisse.

Das Verhalten des Blutzuckerspiegels im akuten und chronischen Versuch deutet darauf hin, daß der normale Kohlehydratstoffwechsel selbst durch relativ hohe Gaben von Follikelhormon nur wenig beeinflußt wird. Die Belastungsversuche mit Dextrose und Lävulose zeigen, daß das Follikelhormon im wesentlichen der Ausgleich der Hyperglykämie leicht verzögert, wie auch von T s u c h i y a[8]) schon beschrieben worden ist. Der Ausfall der Adrenalinversuche liegt in derselben Richtung. Beide Versuche werden am besten dadurch verständlich, daß eine Glykogenverarmung der Leber unter der Einwirkung der Follikelhormone und ihrer den Stoffwechsel steigernden Wirkung anzunehmen ist. Es ist bekannt, daß eine Glykogenverarmung durch Hunger in der

[7]) Deuel, jr. H. I., L. Samuels and M. Gulick: Proc. Soc. exper. biol. a. med. 30, 27, 1932.

[8]) Tsuchiya: l. c.

gleichen Weise sowohl die Adrenalinwirkung verringert als auch das Verschwinden injizierten Zuckers aus der Blutbahn verzögert, wie von Jüttemann[9]) gezeigt worden ist.

7. Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Der normale Blutzuckerspiegel des nüchternen weiblichen Kaninchens wird durch Follikelhormon weder im akuten noch im chronischen Versuch verändert.

2. Der Rückgang der Hyperglykämie nach Dextrose- und nach Lävulosebelastung wird durch Follikelhormon meist verzögert.

3. Die Hyperglykämie nach Galaktosezufuhr wird durch Follikelhormon nicht verändert.

4. Die Adrenalinhyperglykämie erfährt durch Follikelhormonbehandlung regelmäßig eine Abschwächung.

---

[9]) Jüttemann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 156, 253, 1930; Freund: ebenda 160, 124, 1930.

Literaturverzeichnis.

1. Gleichmann, F.: Biochemische Zeitschrift 191, 293, 1927.

2. Rowe, Allan, Winter and Mary M. Guinness: Amer. Journ. Obstetr. 17, 351, 1929.

3. H. Mainzer: Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1931.

4. Deucl jr., J., L. Samuels and M. Gulick: Proc. Soc. exp. a. med. 30, 27, 1932.

5. Masashi Tsuchiya: Wirkung verschiedener Sexualhormone auf den Blutzucker. Sammlung von Auszügen aus den Veröffentlichungen des Pharmakologischen Institutes Tokyo medizinische Hochschule 1932.

6. Deuel, jr. H. I., L. Samuels and M. Gulick: Proc. Soc. exper. biol. a. med. 30, 27, 1932.

7. Jüttemann: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 156, 253, 1930. Freund: ebenda 160, 124, 1930.

Lebenslauf.

Münster, den 8. Dezember 1935.

Als Sohn des Fabrikbesitzers Robert Kuypers und seiner Ehefrau Julia, geb. Greving, wurde ich am 15. Juli 1908 in Emsdetten geboren. Die Reifeprüfung bestand ich Ostern 1929 am Gymnasium Dyonisianum zu Rheine. Ich studierte Medizin an den Universitäten Würzburg und Münster. In Münster bestand ich am 12. Dezember 1934 das medizinische Staatsexamen mit dem Prädikat „gut“. Mein Medizinalpraktikantenjahr verbrachte ich an der inneren Klinik des Städtischen Krankenhauses zu Hamm, am Pathologischen Institut der hiesigen Universitätsklinik und an der Chirurgischen Klinik des Clemenshospitals in Münster.

Robert Kuypers.